

Etablierung zellulärer Testsysteme zur Identifikation von Molekülsonden für chemisch-genetische Untersuchungen

Sascha Menninger

Dissertation, TU Dortmund und MPI für Molekulare Physiologie, Dortmund, 2009

Übersicht

Der Ansatz der Chemischen Genetik verfolgt das Ziel, niedermolekulare Substanzen zu identifizieren, welche spezifisch die Funktionen von Proteinen in ihrem zellulären Kontext modulieren. Mit Hilfe dieser Verbindungen soll die Möglichkeit geschaffen werden, die Funktionen der Proteine innerhalb von biologischen Prozessen näher zu charakterisieren. Hiermit soll ihr komplexes Zusammenspiel, welches in seiner Gesamtheit das Phänomen Leben ausmacht sukzessiv entschlüsselt werden. Der dadurch geschaffene Erkenntnisgewinn kann somit als Grundlage für Ansätze dienen, welche die Heilung von Krankheiten, der Bereitstellung von Nahrungsgrundlagen oder der Überwindung von negativen Auswirkungen aufgrund von drastisch veränderten Umweltbedingungen zum Ziel haben.

Neben der Planung und Synthese von attraktiven Substanzbibliotheken stellt die Entwicklung und Bereitstellung von geeigneten Testsystemen zur Identifikation von aktiven Substanzen einen wichtigen Aspekt dieses Ansatzes dar. Hierbei erlauben zelluläre Testsysteme, die Wirkungsweisen der Verbindungen auf bestimmte Proteine innerhalb ihres natürlichen Kontextes zu betrachten.

In dieser Arbeit ist es gelungen drei verschiedene zelluläre Testsysteme zu etablieren, welche biologische Prozesse betrachten, die mitunter attraktive Ziele der Krebstherapie darstellen. Im Anschluss daran konnten mit diesen Assays aktive Substanzen innerhalb der abteilungseigenen Substanzbibliothek identifiziert werden. Durch weiterführende Untersuchungen konnten einige von ihnen in ihren biologischen Wirkungsweisen näher charakterisiert werden. Damit wurden Ausgangspunkte für die Synthese von aktiveren Derivaten dieser Verbindungen und Hinweise auf mögliche Zielproteine geschaffen.

Im Zusammenhang eines erfolgreichen rückwärts gerichteten chemisch-genetischen Ansatzes gelang die Charakterisierung der biologischen Funktion der Acylprotein thioesterase 1. Darüber hinaus konnte ihre Bedeutung auf die räumliche und zeitliche Modulation der Signalweiterleitung über N- und H-Ras erschlossen werden.